

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年3月27日(27.03.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/045360 A1

- (51) 国際特許分類:
H01J 49/06 (2006.01) H01J 43/10 (2006.01)
G01N 27/62 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/074002
- (22) 国際出願日: 2012年9月20日(20.09.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社島津製作所(Shimadzu Corporation) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 藤田 慎二郎(FUJITA, Shinjiro); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人京都国際特許事務所(Kyoto International Patent Law Office); 〒6008091 京都府京都市下京区東洞院通四条下ル元恵王子町37番地 豊元四條烏丸ビル Kyoto (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

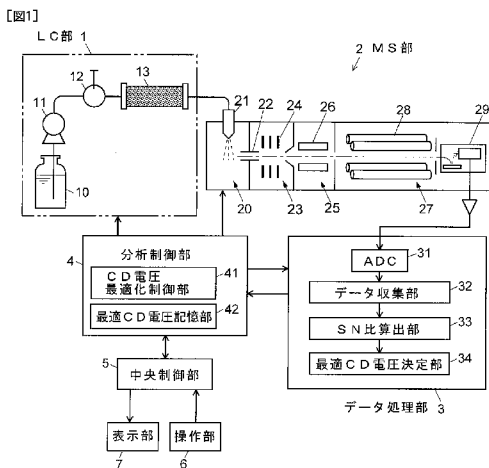
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MASS SPECTROMETER

(54) 発明の名称: 質量分析装置



- 1 LC UNIT
- 2 MS UNIT
- 3 DATA PROCESSING UNIT
- 4 ANALYSIS CONTROL UNIT
- 5 CENTRAL CONTROL UNIT
- 6 OPERATING UNIT
- 7 DISPLAY UNIT
- 32 DATA ACQUISITION UNIT
- 33 SN RATIO CALCULATION UNIT
- 34 OPTIMAL CD VOLTAGE DETERMINATION UNIT
- 41 CD VOLTAGE OPTIMIZATION CONTROL UNIT
- 42 OPTIMAL CD VOLTAGE STORAGE UNIT

(57) Abstract: CD voltage applied to a conversion dynode for an ion detector (29) is switched each time a target sample is injected by an injector (12) in an LC unit (1) and mass spectrometry is executed for a target component in the sample. A data acquisition unit (32) acquires noise data during a period in which the component is not present and intensity data for ions originating in the target component for each CD voltage in a plurality of steps, and an SN ratio calculation unit (33) calculates an SN ratio. After execution is completed, an optimal CD voltage determination unit (34) compares the SN ratios for each CD voltage and stores a CD voltage that gives the maximum SN ratio in an optimal CD voltage storage unit (42) as the optimal CD voltage for m/z for the analytic conditions and target of analysis in that instance. Thus, even when the mobile phase flow rate is particularly high or a mobile phase that does not easily volatilize is used, a detection signal with an excellent SN ratio for which the optimal CD voltage is set can be obtained.

(57) 要約: LC部(1)のインジェクタ(12)から目的試料を注入して該試料中の目的成分に対する質量分析を実行する毎に、イオン検出器(29)のコンバージョンダイノードに印加するCD電圧を切り替える。そして、データ収集部(32)は複数段階のCD電圧毎に、成分が存在しない期間中のノイズデータと目的成分由来のイオンの強度データとを収集し、SN比算出部(33)はSN比を算出する。実測終了後に、最適CD電圧決定部(34)はCD電圧毎のSN比を比較し、最大のSN比を与えるCD電圧を、そのときの分析条件及び分析対象のm/zに最適なCD電圧であるとして最適CD電圧記憶部(42)に記憶させる。これにより、特に移動相流量が大きい場合や揮発しにくい移動相が使用される場

合でも、適切にCD電圧が設定され良好なSN比で検出信号を得ることができる。

WO 2014/045360 A1

明 細 書

発明の名称：質量分析装置

技術分野

[0001] 本発明は質量分析装置に関し、さらに詳しくは、コンバージョンダイノードと二次電子増倍管とを組み合わせたイオン検出器を利用した質量分析装置に関する。

背景技術

[0002] 質量分析装置において、イオンを検出する検出器としては二次電子増倍管がよく用いられる（特許文献1参照）。二次電子増倍管は多段構成のダイノードを有し、イオンが入射することで初段のダイノードから放出された二次電子を繰り返し増倍させる。そして、この増加した二次電子をコレクタに入射させて電流信号に変換し、これを検出信号として取り出す。

[0003] 各段のダイノードにそれぞれイオン加速用の電圧を印加するために、二次電子増倍管には通常、一定の検出電圧が印加される。しかしながら、この検出電圧を一定としても、二次電子増倍管の検出感度はイオンの質量電荷比に対する依存性を有しており、特に高質量電荷比において感度低下がみられる。これは次の理由による。イオン検出器に導入される際に各イオンには同一の運動エネルギー $E (= e V_D)$ が与えられるが、イオンの速度 v は $v = (2 E / m)^{1/2}$ で与えられるため、質量 m が大きなイオンは質量 m が小さなイオンに比べて速度 v が低くなる。イオンから二次電子への変換効率はイオンの速度 v に依存するため、結果的に、質量 m が大きなイオンでは質量 m が小さなイオンに比べて二次電子の生成量が少なくなり、検出感度が低下する。

[0004] そこで、特に高質量イオンの感度を向上させるために、二次電子増倍管の前段に高電圧を印加したコンバージョンダイノードを配置し、このコンバージョンダイノードに入射したイオンに対応して放出された二次電子を二次電子増倍管に入射させて検出するという手法がよく採られている。コンバージョンダイノードに印加される電圧が高いほど検出感度は高くなるため、コン

バージョンダイノードへの印加電圧（以下「CD電圧」と称する）は通常、異常放電が起こらない範囲でできるだけ高く設定される。例えば特許文献2に開示されているように、イオン量が多すぎて検出器が飽和するおそれがある場合にCD電圧を下げることでゲインを下げることは可能であるものの、基本的に、CD電圧は一定に維持される。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2000-357487号公報

特許文献2：特許4858614号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 上述したようなコンバージョンダイノードと二次電子増倍管との組み合わせをイオン検出器として用いた質量分析装置では次のような問題があった。

[0007] 液体クロマトグラフ質量分析装置（LC/MS）では、エレクトロスプレイイオン化法（ESI）や大気圧化学イオン化法（APCI）などの大気圧イオン源が使用され、それらイオン源において、目的成分由来のイオンを溶媒（移動相）から脱離させて該イオンのみを四重極マスフィルタ等の質量分析器へと導入する。通常、溶媒は気化して真空ポンプの排気作用により除去されるが、溶媒が気化しにくいものである場合や大気圧イオン源で生成される溶媒の液滴が大きい場合には、除去しきれなかった溶媒の液滴が質量分析器に導入されてしまうことがある。例えば、液体クロマトグラフ（LC）の移動相として水が用いられた場合、有機溶媒に比べて水は遙かに気化しにくいため、水の液滴が質量分析器に導入されてしまう。

[0008] こうした液滴の多くは中性であるため、質量分析器による分離場（例えば四重極電場）の影響を受けずに分離場を通過してしまう。これがコンバージョンダイノードにまで到達すると、溶媒はコンバージョンダイノードに印加されている数kV程度ものCD電圧により形成される電場に晒されてイオン化

し、これがノイズとして検出されることになる。その結果、検出信号のSN比が低下してしまう。上記のような溶媒由来のノイズの大きさは、LCの移動相の種類のみならず、移動相条件に依存するとともにCD電圧にも依存する。例えば移動相の種類が同一であっても流量が多いと、それだけ多量の液滴が質量分析器へと送り込まれるためにノイズも大きくなる傾向にある。また、同じ量の溶媒液滴がコンバージョンダイノードにまで達してもCD電圧が大きいほど溶媒のイオン化が促進されるため、ノイズが大きくなる傾向にある。

[0009] 上述したように、従来一般的には、高質量イオンに対する検出感度を高くするためにCD電圧をできるだけ高く設定していたが、CD電圧を高くするとノイズが大きくなる場合があり、また、CD電圧を高くしても低質量イオンでは高質量イオンほど信号強度の改善効果がみられないため、CD電圧を高くすると却って検出信号のSN比が下がってしまうおそれもあった。

[0010] 本発明はこうした課題を解決するために成されたものであり、コンバージョンダイノードと二次電子増倍管とを組み合わせたイオン検出器を用いた質量分析装置において、検出信号のSN比を向上させて分析精度を向上させることを目的としている。

課題を解決するための手段

[0011] 上記課題を解決するために成された本発明は、試料中の成分をイオン化するイオン源と、該イオン源で生成されたイオンを質量電荷比に応じて分離する質量分析器と、該質量分析器で分離されたイオンを検出するものであって、イオンを電子に変換するコンバージョンダイノードと電子を増倍して検出する二次電子増倍管とを有するイオン検出器と、を具備する質量分析装置において、

a)前記コンバージョンダイノードに高電圧を印加する電圧印加手段と、

b)前記電圧印加手段により前記コンバージョンダイノードに印加する電圧を複数段階に変化させるとともに、異なる電圧が前記コンバージョンダイノードに印加される毎に、そのときの分析条件の下でのノイズ信号と、目的成

分に由来するイオンに対する検出信号とを取得する分析実行手段と、

c)前記分析実行手段により異なる印加電圧毎に得られたノイズ信号及び検出信号に基づいてそれぞれS N比を算出し、その算出結果に基づいて、前記目的成分を分析する際に前記コンバージョンダイノードに印加する電圧を決定する最適電圧設定手段と、

を備えることを特徴としている。

[0012] 本発明に係る質量分析装置において、分析実行手段は、予め定められた複数段階の電圧がコンバージョンダイノードに順次印加されるように電圧印加手段を制御する。これと並行して分析実行手段は、印加電圧が切り替えられる毎に、そのときの分析条件の下でのノイズ信号と、目的成分に由来するイオンに対する検出信号とを取得する。

[0013] コンバージョンダイノードへの印加電圧が異なると該コンバージョンダイノードでのイオンから電子への変換効率が変化するから、イオン検出器に入射してくる目的成分由来のイオンの量が一定であったとしても検出信号は変化する。一方、例えば試料溶媒の液滴などが目的成分由来のイオンとともにイオン検出器に入射してきた場合、コンバージョンダイノードへの印加電圧が異なるとコンバージョンダイノード周辺での電場の強さが変化する。溶媒由来の不所望のイオンの生成効率も変化する。そのため、コンバージョンダイノードへの印加電圧が異なると、ノイズ信号のレベルも変化する。そこで最適電圧設定手段は、実際の分析の実行によって、異なる印加電圧毎に得られたノイズ信号のレベルと検出信号のレベルとに基づいてそれぞれS N比を計算する。そして、その算出結果に基づいて、最良又はそれに近いS N比が得られる印加電圧を見つけ、目的成分を分析する際にコンバージョンダイノードに印加する最適電圧として決定する。これにより、S N比の観点から、目的成分を分析する上で適切なコンバージョンダイノード電圧を求めることができる。

[0014] 本発明に係る質量分析装置において問題としている、つまりコンバージョンダイノード電圧によってレベルが変動するノイズ信号は、イオン源からコ

ンバージョンダイノードまでの経路上で除去されずにコンバージョンダイノードに到達した溶媒の液滴に起因する。したがって、本発明は、液体状の試料中の成分をイオン化する大気圧イオン源を具備する質量分析装置に特に有用である。この大気圧イオン源には、エレクトロスプレイイオン源、大気圧化学イオン源、大気圧光イオン源などを含む。

[0015] さらに、本発明に係る質量分析装置は、好ましくは、液体クロマトグラフにより成分分離された液体試料が前記大気圧イオン源に導入される構成とするとよい。この構成において、上記分析条件とは、液体クロマトグラフにおいて使用される移動相の種類と、該移動相の流量（又は流速）と、を少なくとも含む。即ち、分析実行手段は、少なくとも移動相が同一種類でその移動相の流量（又は流速）が同一である条件の下で、コンバージョンダイノード電圧を複数段階に変化させつつ、ノイズ信号と同一目的成分由来のイオンに対する検出信号とをそれぞれ取得する。

[0016] また、液体クロマトグラフでは試料に含まれる複数の目的成分を時間的に分離することが可能であるから、複数の目的成分がそれぞれ溶出するタイミングで（つまりは保持時間において）複数段階のコンバージョンダイノード電圧の下での検出信号を取得することにより、目的成分毎にそれぞれS/N比の上で最適又はそれに近いコンバージョンダイノード電圧を求めることができる。こうして求めたコンバージョンダイノード電圧に基づいて、それら複数の目的成分が含まれる試料を液体クロマトグラフ質量分析する際に、目的成分毎にコンバージョンダイノード電圧を切り替えることでいずれの目的成分も高いS/N比で検出することができる。

[0017] また、コンバージョンダイノード電圧の切替えに要する時間（単に電圧を切り替えるのみならず、切替え直後に検出信号が安定するまでに要する時間も含む）以上の時間を実測定時間の間に設けるように、各目的成分由来のイオンに対するSIM測定（選択イオンモニタリング測定）やMRM測定（多重反応モニタリング測定）の条件を設定すれば、そのSIM測定やMRM測定の際にも質量電荷比が異なるイオン毎にコンバージョンダイノード電圧を

切り替えることができる。それにより、いずれの目的成分も高いS N比で検出することができる。

発明の効果

[0018] 本発明に係る質量分析装置によれば、イオン検出信号のS N比を従来よりも向上させることができ、それによって高精度、高感度の質量分析が可能となる。特に、液体クロマトグラフ質量分析装置において、液滴由来のノイズ信号レベルが大きくなる、移動相流量が多い（典型的には1 mL/min以上）場合で目的成分のイオンの質量電荷比が小さい（典型的には m/z 200以下）場合には、コンバージョンダイノード電圧を下げることによるノイズ低減効果が顕著である一方、イオン強度の低下は小さいので、大きなS N比改善効果が見込める。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]本発明の一実施例である質量分析装置の全体構成図。

[図2]図1中のイオン検出器の構成図。

[図3]本実施例の質量分析装置におけるCD電圧最適化処理実行時の動作を説明するためのクロマトグラム。

[図4]CD電圧に対するイオン強度信号及びノイズ信号の実測例を示す図。

[図5]図4の実測結果に基づくS N比を示す図。

[図6]CD電圧最適化処理の効果を説明するための実測例を示す図。

発明を実施するための形態

[0020] 本発明に係る質量分析装置の一実施例について、添付図面を参照して詳細に説明する。図1は本実施例の液体クロマトグラフ質量分析装置（LC/MS）の全体構成図、図2は図1中のイオン検出器の構成図である。

[0021] 本実施例のLC/MSはLC部1とMS部2とを含む。LC部1においては、移動相容器10に貯留されている移動相が送液ポンプ11により略一定流量でカラム13へ送られる。インジェクタ12により一定量の試料液が注入されると、該試料液は移動相の流れに乗ってカラム13へと送り込まれ、カラム13を通過する間に試料液に含まれる各種成分は時間方向に分離され

てカラム 13 出口から溶出する。

[0022] MS部2は大気圧イオン源の一つであるエレクトロスプレイイオン源を備えた多段差動排気系の構成を有する。LC部1のカラム13出口から送られて来た液体試料は、エレクトロスプレイイオン源のスプレイノズル21から略大気圧雰囲気であるイオン化室20内へ静電噴霧される。噴霧された帯電液滴は周囲の大気に接触して微細化され液滴中の溶媒が気化する過程で、該液滴に含まれる成分がイオン化される。そうして生成された試料成分由来のイオンと溶媒が完全には気化していない微細液滴とが入り混じり、脱溶媒管22の両端の差圧により脱溶媒管22中に吸い込まれ第1中間真空室23へ送られる。脱溶媒管22は加熱されており、液滴中の溶媒の気化は脱溶媒管22中でも促進され、それによってイオン化が進む。イオンは第1中間真空室23内に配設された第1イオンガイド24、及び次段の第2中間真空室25内に配設された第2イオンガイド26を経て高真空雰囲気に維持される分析室27へ送られる。

[0023] 分析室27内には質量分析器である四重極マスフィルタ28とイオン検出器29とが配設されており、四重極マスフィルタ28に導入されたイオンのうち、特定の質量電荷比を有するイオンのみが選択的に四重極マスフィルタ28を通過してイオン検出器29に入射して検出される。イオン検出器29から出力される検出信号はA/D変換器31等を含むデータ処理部3に入力され、データ処理部3は得られたデータに基づいて例えばマススペクトル、マスクロマトグラム、トータルイオンクロマトグラム等を作成する。分析制御部4はLC部1、MS部2、データ処理部3を制御することによりLC/MS分析を実行する。また、操作部6や表示部7が付設された中央制御部5は、ユーザインターフェイスを担うほか、分析に関わる統括的な指令や制御を実行する。

[0024] なお、中央制御部5のほか、データ処理部3及び分析制御部4の少なくとも一部の機能は、パーソナルコンピュータにインストールされた専用の制御・処理ソフトウェアを該コンピュータ上で実行することにより具現化される

ものとすることができる。

[0025] 後述するCD電圧最適化処理を実行するために、データ処理部3は機能ブロックとして、データ収集部32、SN比算出部33、及び最適CD電圧決定部34を備え、分析制御部4は機能ブロックとして、CD電圧最適化制御部41、最適CD電圧記憶部42を備える。

[0026] イオン検出器29は、図2に示すように、イオンを電子に変換するコンバージョンダイノード291と、電子を増倍させる多段ダイノード（図示せず）と電子を電流信号に変換するコレクタ（図示せず）とを含む二次電子増倍管292とを備え、コンバージョンダイノード291にはCD電圧生成部293から所定の直流高電圧がCD電圧として印加される。なお、二次電子増倍管292にも直流電圧が印加されるが、ここではそのための機能ブロックについては記載を省略している。

[0027] 前述したように、従来一般的な質量分析装置では、コンバージョンダイノード291に印加されるCD電圧の値は固定である。それに対し、本実施例のLC/MSでは、このCD電圧の値が分析条件等に応じて最適化される。より詳しく言えば、CD電圧は目的成分由来のイオンを検出する際にその検出信号のSN比が最良（又はそれ近い状態）になるように最適化される。以下、そのCD電圧最適化のための制御及び処理について説明する。

[0028] まず、ユーザは、実際に分析したい目的の試料を用意するとともに、分析条件を操作部6から入力設定する。分析条件には、LC部1での移動相の流量（又は流速）、移動相（溶媒）の組成、グラジエント条件などのLC分離条件や、試料中の目的成分の保持時間（既知である場合）、MS部2で分析の対象とする目的成分の保持時間（既知である場合）、該目的成分由来のイオンの質量電荷比 m/z などを含む。なお、目的成分由来のイオンの質量電荷比が未知であってCD電圧を最適化したい場合には、予めスキャン測定モードでのLC/MS分析を実行して目的成分由来のイオンの質量電荷比を求めておけばよい。

[0029] ユーザが操作部6からCD電圧最適化処理の実行を指示すると、中央制御

部5からの指令により、CD電圧最適化制御部41はCD最適化処理を実行するために各部の制御を開始する。即ち、先に入力設定されたLC分離条件に従って同一の目的試料に対する複数回のLC分析を実施するようにLC部1を制御する一方、1回のLC/MS分析毎にCD電圧を予め定めた複数段階の値に順番に変更するようにMS部2のCD電圧生成部293を制御する。この例では、CD電圧を、-1kV、-2kV、-3kV、-5kV、-6kV、の5段階に変化させるものとするが、この電圧値や変化の段数は適宜に変更可能である。また、ここでは、検出対象が正イオンであるのでCD電圧の極性が負であるが、検出対象が負イオンである場合にはCD電圧の極性は正となる。

[0030] CD電圧最適化制御部41の制御の下に、CD電圧生成部293はまず電圧の絶対値が最も小さい-1kVのCD電圧をコンバージョンダイノード291に印加する。LC部1では、送液ポンプ11により送給される移動相中にインジェクタ12から目的試料が注入され、該試料はカラム13に送り込まれる。一方、MS部2は上記CD電圧の条件の下で、カラム13出口から溶出する液体試料に含まれる目的成分由来のイオンに対する質量分析を実行する。

[0031] いま、目的試料中に一つの目的成分のみが含まれているとすると、該目的成分由来のイオンの質量電荷比におけるマスクロマトグラムは図3に示すようになる。即ち、試料注入時点から暫くの間は、カラム13から溶出する液体試料中に目的成分は含まれないので、イオン強度は低い状態に保たれる。そして、目的成分の保持時間の近傍になると、目的成分を含む液体試料がスプレイノズル21に導入され始めるため、主にイオン化室20で生成された目的成分由来のイオンが四重極マスフィルタ28に導入され、四重極マスフィルタ28を通り抜けてイオン検出器29に達する。それにより、図3中に示すように、マスクロマトグラム上には、目的成分の含有量に応じたイオン強度のピークが現れる。

[0032] スプレイノズル21に導入される液体試料中に目的成分以外の不純物等の

成分が含まれていた場合、該成分由来のイオンが生成されるが、それらイオンは四重極マスフィルタ 28 を通り抜けないのでイオン検出器 29 からの検出信号には影響は現れない。しかしながら、スプレイノズル 21 から噴霧された液滴中の溶媒が十分に気化せずに、電荷を持たない溶媒液滴がそのまま四重極マスフィルタ 28 に導入されると、該液滴はそのまま直進してイオン検出器 29 に達する。コンバージョンダイノード 291 には高電圧が印加されており、そのためにコンバージョンダイノード 291 の周囲には強い電場が形成されているから、この電場中に液滴が入り込むと電離作用によってイオン化されることになる。ここで生成された不所望のイオンがコンバージョンダイノード 291 に入射すると電子が放出されるため、イオン検出器 29 の検出信号には溶媒液滴に起因するノイズが発生する。

[0033] このノイズは目的成分が存在する期間も含めて、分析開始時点からほぼ常時発生する。そこで、データ処理部 3 においてデータ収集部 32 は、分析開始時点から目的成分が溶出し始めるまでの間の適宜の期間にノイズデータを収集する。例えば図 3 に示すように、分析開始時間から所定時間が経過した時刻 t_0 を始点とし、保持時間 t_2 よりも所定時間だけ遡った時刻 t_1 を終点とする期間 ($t_0 \sim t_1$) をノイズデータ収集期間と定め、この間に、イオン検出器 29 から出力された検出信号を A/D 変換器 31 でデジタル化することで得られたデータを収集する。また、データ収集部 32 は、保持時間 t_2 の近傍で最大のイオン強度を示すデータも収集する。なお、ノイズデータの収集期間は、目的成分由来のイオンが存在しない期間であれば適宜に設定できる。

[0034] SN 比算出部 33 はノイズデータ収集期間に収集された複数のデータに基づいてノイズ信号レベル N を算出する。ノイズ信号レベルの算出方法は従来から用いられている各種方法でよい。そして、SN 比算出部 33 は、最大のイオン強度を示すデータから求まるイオン強度信号レベル S とノイズ信号レベル N とから SN 比を算出し、これを一旦、そのときの CD 電圧に対応付けて内部に記憶する。

- [0035] 次に、CD電圧生成部293はコンバージョンダイノード291に印加するCD電圧を-2kVに変更する。そして、上述したCD電圧が-1kVである条件の下でのLC/MS分析と同様に、所定のLC分離条件の下で目的試料を移動相中に注入してカラム13により分離し、MS部2では、上記CD電圧の条件の下で、カラム13出口から溶出する液体試料に含まれる目的成分由来のイオンに対する質量分析を実行する。そして、データ収集部32及びSN比算出部33では、イオン検出器29で得られた検出信号に基づくデータを収集し、そのときのCD電圧の下でのSN比を算出し記憶する。
- [0036] さらに、同様のLC/MS分析と処理とをCD電圧を-3kV→-5kV→-6kV、と順次変更しながら実行することにより、-1kV、-2kV、-3kV、-5kV、-6kV、の5段階のCD電圧に対応した目的成分由来のイオンについてのSN比をそれぞれ求める。LC分離条件が同一であり分析対象のイオンが同じであっても、CD電圧が相違するとコンバージョンダイノード291周辺での不所望のイオンの生成効率が変わるためにノイズ信号レベルNは相違する。もちろん、CD電圧が相違するとコンバージョンダイノード291でのイオンから電子への変換効率も変化するため、目的成分由来のイオンに対するイオン強度信号レベルSも相違する。
- [0037] 図4は所定のLC分離条件の下で或るイオンに対するイオン強度信号レベルSとノイズ信号レベルNとを実測した結果の一例を示す図であり、図5は図4の結果から計算されるSN比とCD電圧との関係を示す図である。図4から判るように、CD電圧の絶対値が大きくなるほどイオン強度信号レベルS、ノイズ信号レベルNともに高くなるが、その増加の割合は同じではない。そのため、図5に示すように、この例ではCD電圧が-3kVであるときにSN比は最も高くなり、それよりもCD電圧が下がっても上がってもSN比は低下する。
- [0038] データ処理部3において最適CD電圧決定部3は、全ての分析の終了後に、上述したように各CD電圧に対応して記憶しておいたSN比を読み出して比較し、SN比が最大となるCD電圧を見出す。そして、この見出されたC

D電圧がそのときの分析条件及びイオンの質量電荷比等に応じた最適CD電圧であると判断し、分析制御部4の最適CD電圧記憶部42に記憶させる。引き続き、同じ分析条件の下で同目的試料のLC/MS分析を実行するにあたって、分析制御部4は最適CD電圧記憶部42に格納されているCD電圧をCD電圧生成部293に指示し、そのCD電圧の下で分析を行うようにする。それにより、その目的試料中の目的成分について、SN比が最良の状態又はそれに近い状態で検出信号を得ることができるから、高精度、高感度の分析が行える。

[0039] 図6は、CD電圧を−6kVに固定した状態で実測されるマスクロマトグラム(a)と上述したCD電圧最適化処理を実行した後に得られるマスクロマトグラム(b)との比較を示す図である。CD電圧最適化処理によりCD電圧が−3kVに設定されたことで、SN比は102から364に改善されている。このように、本実施例のLC/MSによれば、そのときの分析条件や分析対象であるイオンの質量電荷比に応じてCD電圧を適切に調整することで、良好なSN比の検出信号を得ることができるようになる。

[0040] 上記説明から明らかなように、本実施例のLC/MSでは、LC分離条件を含む分析条件や分析対象であるイオンの質量電荷比毎に、SN比が最大となる又はそれに近い状態となるCD電圧を探索する必要がある。したがって、分析条件が変更される場合や分析対象であるイオンの質量電荷比が異なる場合には、基本的には最適なCD電圧を探索し直す必要がある。ただし、MS部2のスプレインズル21からの噴霧によって生成される液滴の生成条件や生成された液滴が途中で消滅せずにイオン検出器29まで到達する条件などに影響を与えない分析条件については、たとえ変更されたとしてもその変更前の最適なCD電圧をそのまま利用することが可能である。

[0041] また、上記説明では、目的試料中に一つの目的成分が含まれる場合を前提としていたが、目的試料に複数の目的成分が含まれる場合でも、LC部1において時間方向に分離した目的成分毎に該成分由来のイオンのイオン強度を求めてSN比を算出することにより、目的成分毎に最適なCD電圧を導出す

ることが可能である。

[0042] また一般に、CD電圧を切り替える際に切り替えられた電圧が安定するまでの待ち時間を含めたCD電圧切替時間は15～20msec程度である。したがって、15～20msec程度の待機時間を実際の測定時間（イオン検出時間）の間に挟めば、複数段階のCD電圧に対するイオン強度を順番に取得することも可能である。そこで、例えばLC分離条件などによって、目的成分が比較的長い時間に亘って溶出し、特に液体試料中の目的成分濃度が同程度である状態が或る程度以上の時間続く（つまり、マスクロマトグラム上のピークのピークトップがブロードとなる）のであれば、目的成分濃度が同程度である状態の期間中にCD電圧を複数段階に順次切り替えて、各CD電圧に対応したイオン強度信号を取得することができる。それによれば、上記実施例のように同じ目的試料を複数回注入してそれぞれLC/MS分析を実行する必要はなくなり、CD電圧最適化処理の所要時間を短縮することができるとともに使用する試料量も少なく済む。

[0043] また、上記実施例は本発明をLC/MSに適用したものであるが、本発明はLC等の成分分離手段を備えない質量分析装置にも適用可能である。例えば、大気圧イオン化質量分析装置に、フローインジェクション法により試料を導入する構成においても、上記と同様の問題が起こるから、本発明を適用することにより同様の効果を得ることができる。

[0044] また、それ以外の点について、本発明の趣旨の範囲で適宜変更や修正、追加を行っても本願特許請求の範囲に包含されることは明らかである。

符号の説明

[0045] 1…液体クロマトグラフ（LC）部

10…移動相容器

11…送液ポンプ

12…インジェクタ

13…カラム

2…質量分析（MS）部

- 20…イオン化室
- 21…スプレインズル
- 22…脱溶媒管
- 23…第1中間真空室
- 24…第1イオンガイド
- 25…第2中間真空室
- 26…第2イオンガイド
- 27…分析室
- 28…四重極マスフィルタ
- 29…イオン検出器
- 291…コンバージョンダイノード
- 292…二次電子増倍管
- 293…CD電圧生成部
- 3…データ処理部
- 31…A/D変換器
- 32…データ収集部
- 33…SN比算出部
- 34…最適CD電圧決定部
- 4…分析制御部
- 41…CD電圧最適化制御部
- 42…最適CD電圧記憶部
- 5…中央制御部
- 6…操作部
- 7…表示部

請求の範囲

[請求項1]

試料中の成分をイオン化するイオン源と、該イオン源で生成されたイオンを質量電荷比に応じて分離する質量分析器と、該質量分析器で分離されたイオンを検出するものであって、イオンを電子に変換するコンバージョンダイノードと電子を増倍して検出する二次電子増倍管とを有するイオン検出器と、を具備する質量分析装置において、

a)前記コンバージョンダイノードに高電圧を印加する電圧印加手段と、

b)前記電圧印加手段により前記コンバージョンダイノードに印加する電圧を複数段階に変化させるとともに、異なる電圧が前記コンバージョンダイノードに印加される毎に、そのときの分析条件の下でのノイズ信号と、目的成分に由来するイオンに対する検出信号とを取得する分析実行手段と、

c)前記分析実行手段により異なる印加電圧毎に得られたノイズ信号及び検出信号に基づいてそれぞれSN比を算出し、その算出結果に基づいて、前記目的成分を分析する際に前記コンバージョンダイノードに印加する電圧を決定する最適電圧設定手段と、

を備えることを特徴とする質量分析装置。

[請求項2]

請求項1に記載の質量分析装置であって、

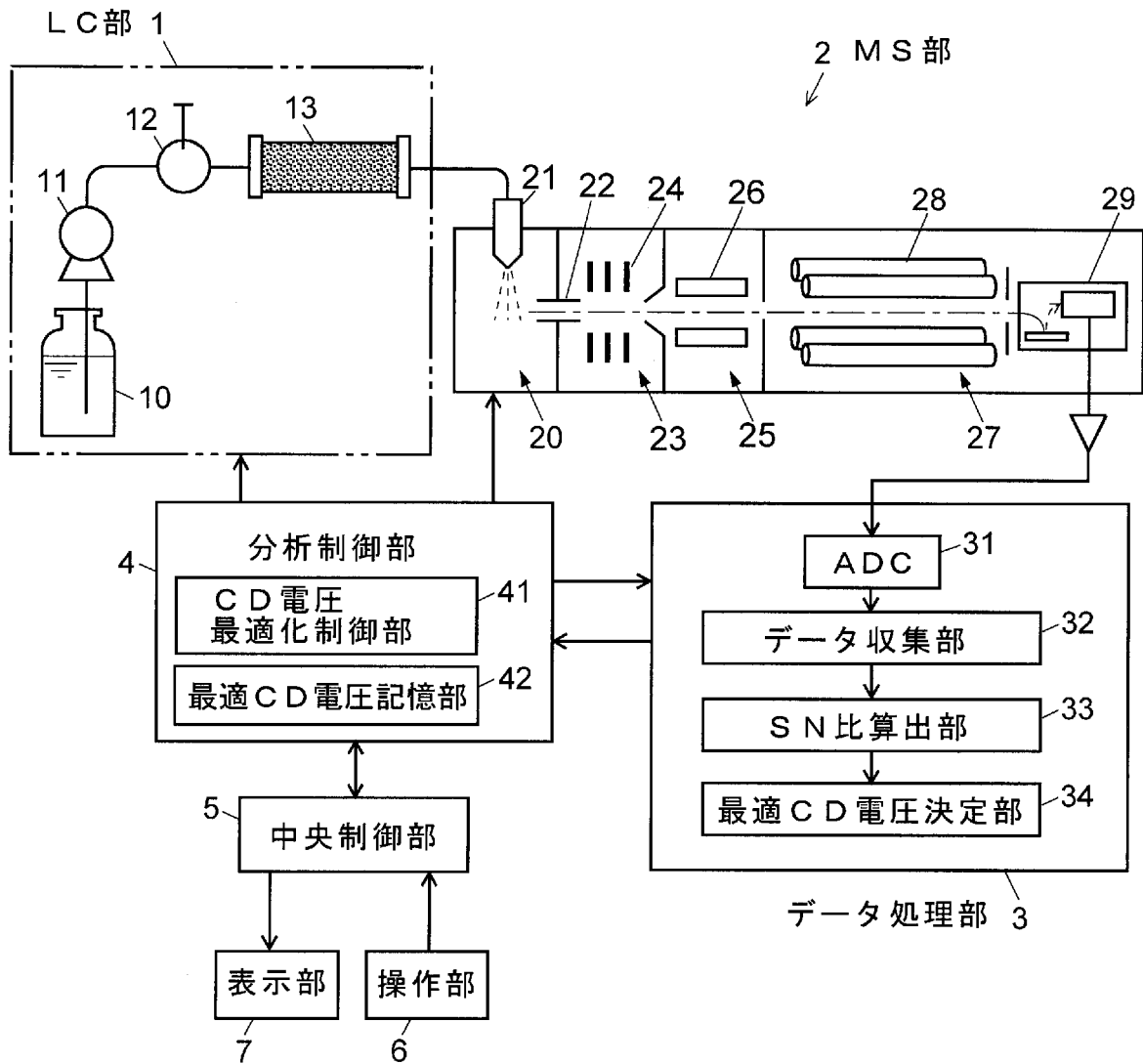
前記イオン源は、液体状の試料中の成分をイオン化する大気圧イオン源であることを特徴とする質量分析装置。

[請求項3]

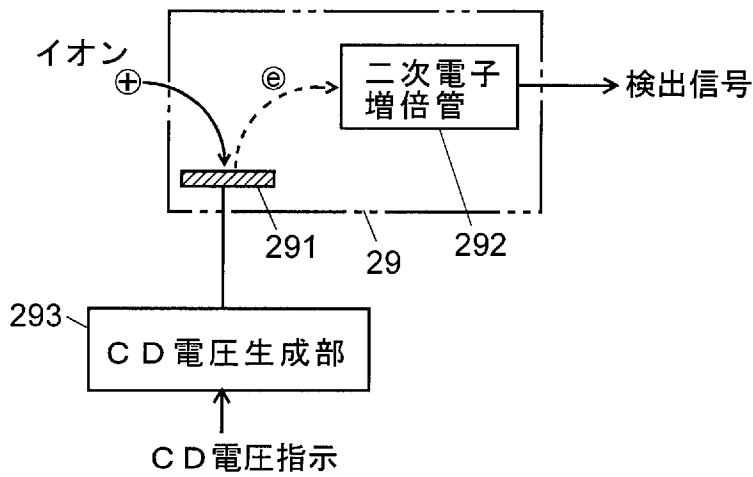
請求項2に記載の質量分析装置であって、

液体クロマトグラフにより成分分離された液体試料が前記大気圧イオン源に導入されることを特徴とする質量分析装置。

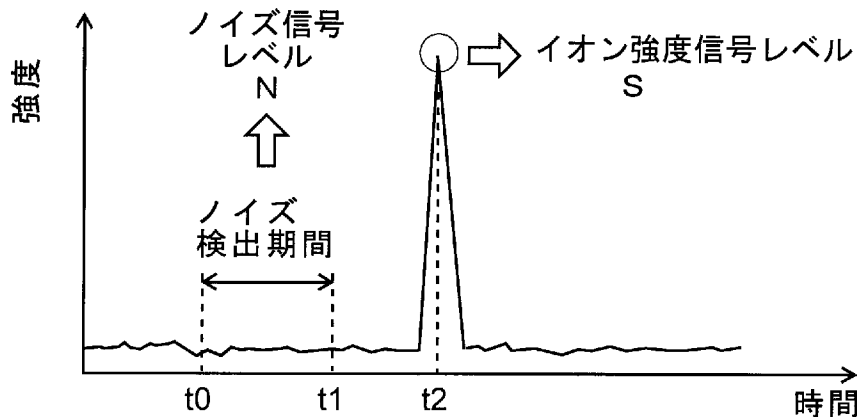
[図1]



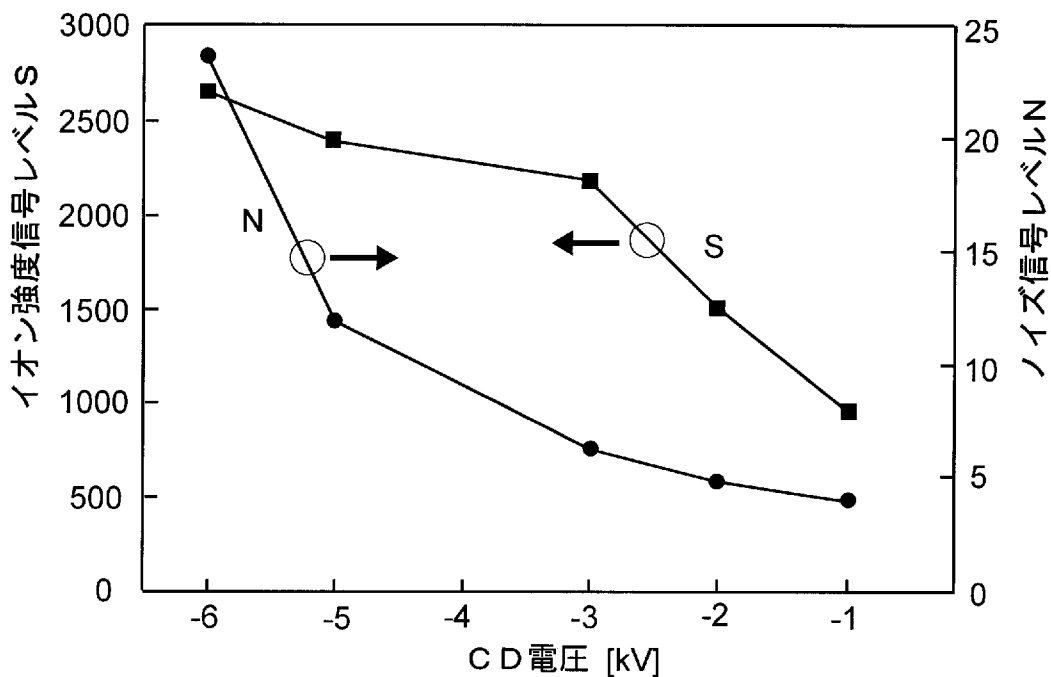
[図2]



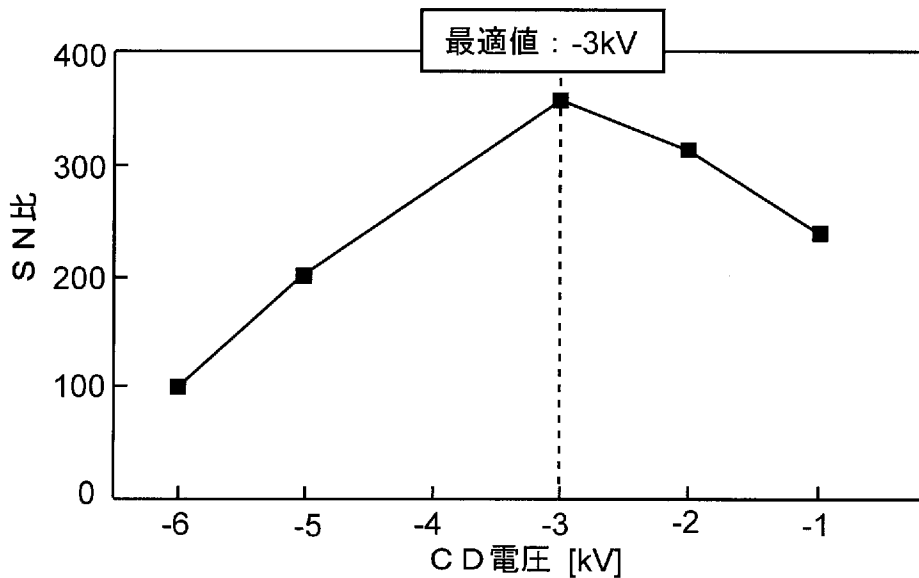
[図3]



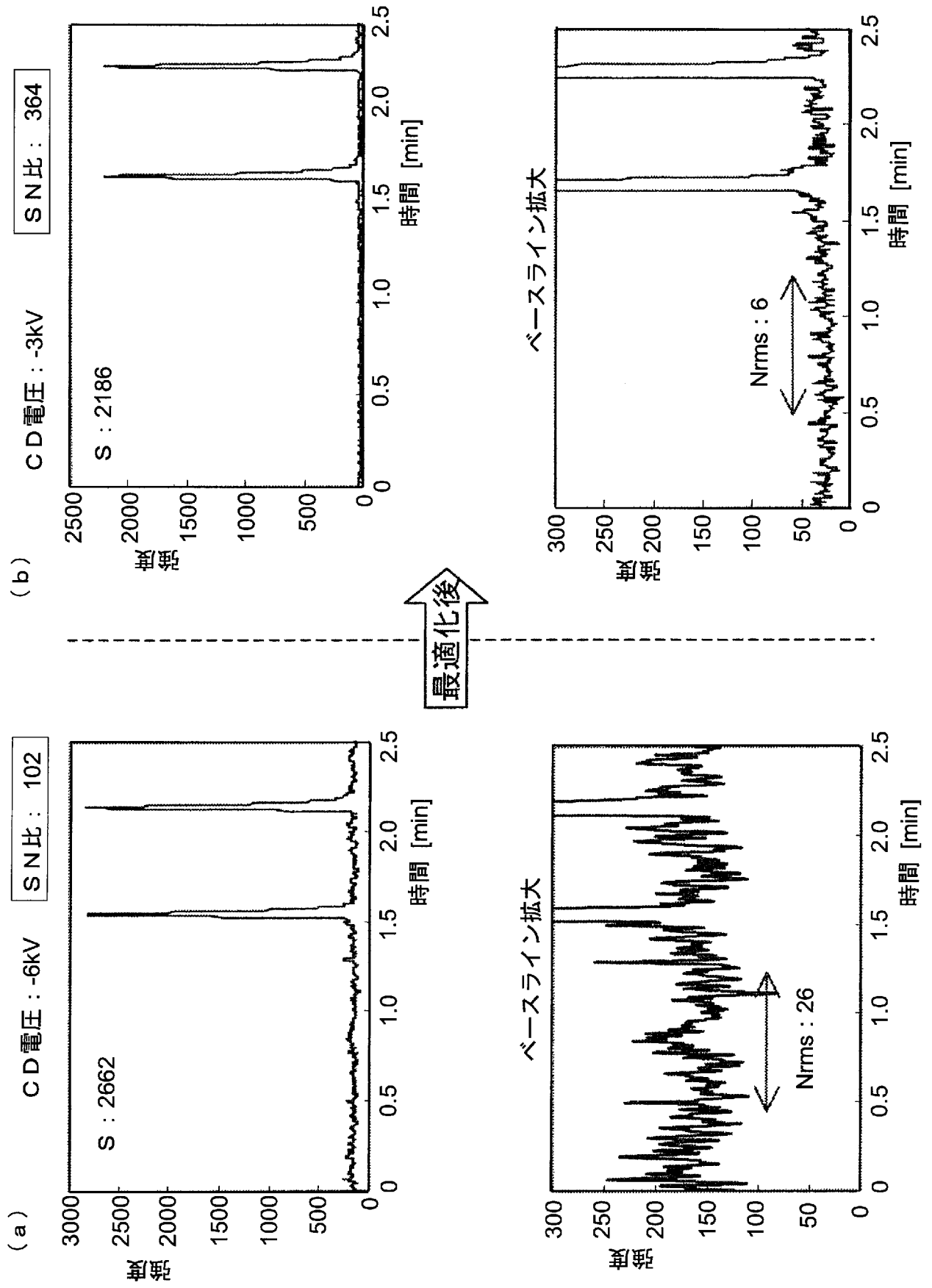
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/074002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

H01J49/06(2006.01)i, G01N27/62(2006.01)i, H01J43/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

H01J49/06, G01N27/62, H01J43/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-329474 A (Shimadzu Corp.), 15 November 2002 (15.11.2002), paragraphs [0008] to [0019]; fig. 1 to 2 & US 2002/0162959 A1	1-3
Y	JP 2011-86403 A (Canon Anelva Corp.), 28 April 2011 (28.04.2011), paragraphs [0001] to [0003] (Family: none)	1-3
Y	JP 2009-266445 A (Shimadzu Corp.), 12 November 2009 (12.11.2009), paragraphs [0018] to [0023]; fig. 1 (Family: none)	2-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2012 (14.12.12)

Date of mailing of the international search report
25 December, 2012 (25.12.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/074002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-138621 A (Shimadzu Corp.), 31 May 1996 (31.05.1996), entire text; all drawings (Family: none)	1-3
A	JP 4-298947 A (Shimadzu Corp.), 22 October 1992 (22.10.1992), entire text; all drawings (Family: none)	1-3
A	WO 2009/011011 A1 (Shimadzu Corp.), 22 January 2009 (22.01.2009), entire text; all drawings (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. H01J49/06(2006.01)i, G01N27/62(2006.01)i, H01J43/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. H01J49/06, G01N27/62, H01J43/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2002-329474 A（株式会社島津製作所）2002.11.15, 段落0008-0019, 図1-2 & US 2002/0162959 A1	1-3
Y	JP 2011-86403 A（キャノンアネルバ株式会社）2011.04.28, 段落0001-0003 (ファミリーなし)	1-3

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 14.12.2012	国際調査報告の発送日 25.12.2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 石田 佳久 電話番号 03-3581-1101 内線 3226

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-266445 A (株式会社島津製作所) 2009. 11. 12, 段落0018-0023, 図1 (ファミリーなし)	2-3
A	JP 8-138621 A (株式会社島津製作所) 1996. 05. 31, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-3
A	JP 4-298947 A (株式会社島津製作所) 1992. 10. 22, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-3
A	WO 2009/011011 A1 (株式会社島津製作所) 2009. 01. 22, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-3